

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 1 | März 2015

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Ambroxol/Bromhexin – Risiko für allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen – europäisches Bewertungsverfahren	03
Fetotoxisches Risiko der AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer	08
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2013	12

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen	21
--	----

## FORSCHUNG

Sensibilisierung von Glioblastomzellen gegenüber Temozolomid	24
--	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	29
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	31
--	----

### **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

### **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

### **ZIEL**

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

### **MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN**

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2013 //

D. MENTZER

B. KELLER-  
STANISLAWSKI

(PEI)

**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Ein Beispiel sind die derzeit gemeldeten Masernerkrankungen in Berlin. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfungen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem PEI im Jahr 2013 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen vorgestellt.**

### MELDEPFLICHTEN

Der Zulassungsinhaber beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63 c Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflicht gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe und andere biomedizinische Arzneimittel das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer unerwünschten Reaktion (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) an die jeweilige Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach dem nach § 6 Abs. 1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Meldepflicht bei Verdacht auf eine über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung (Impfkomplication). Eine namentliche Meldepflicht für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt besteht bereits dann, wenn der Verdacht besteht, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet. Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

**Abbildung 1:**  
Meldepflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen

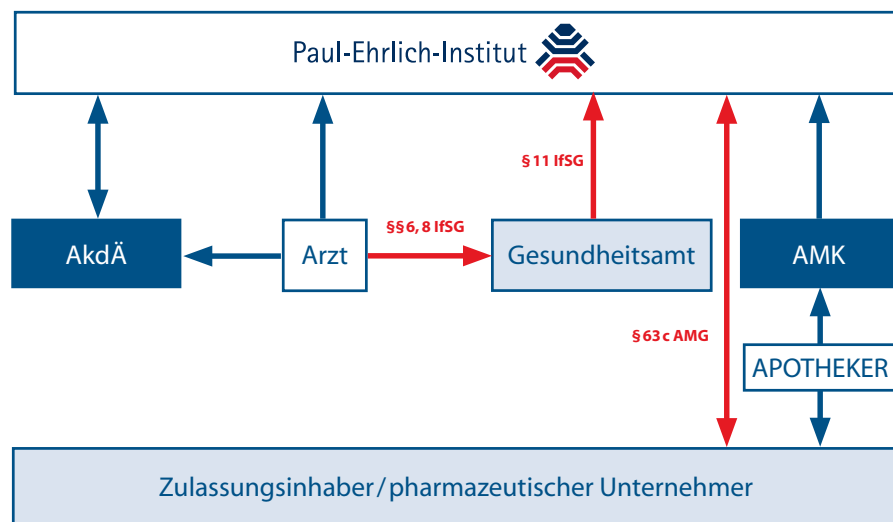
rot: gesetzliche Meldepflichtungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft = AkdÄ

Arzneimittelkommission der Apotheker = AMK

Arzneimittelgesetz = AMG

Infektionsschutzgesetz = IfSG



## METHODIK

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Impfnebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2013 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden auch noch 2013 an das PEI berichtet und in die Auswertung einbezogen. Die Methode der Bewertung von Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen ist in vorhergehenden Berichten beschrieben worden. Die WHO hat die Kriterien zur Bewertung von Einzelfallberichten im Jahr 2013 geändert<sup>1</sup> (siehe dazu auch Bulletin 1/2014)<sup>2</sup>. Die geänderten Kriterien wurden für alle Fälle, die im Jahr 2013 gemeldet wurden, erstmals berücksichtigt. Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber). Die Auswertung der Meldungen umfasst sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene eines betroffenen Patienten) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann.

**Tabelle 1:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen/Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2013 in den einzelnen Altersgruppen und berichteter Ausgang der unerwünschten Ereignisse**

\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

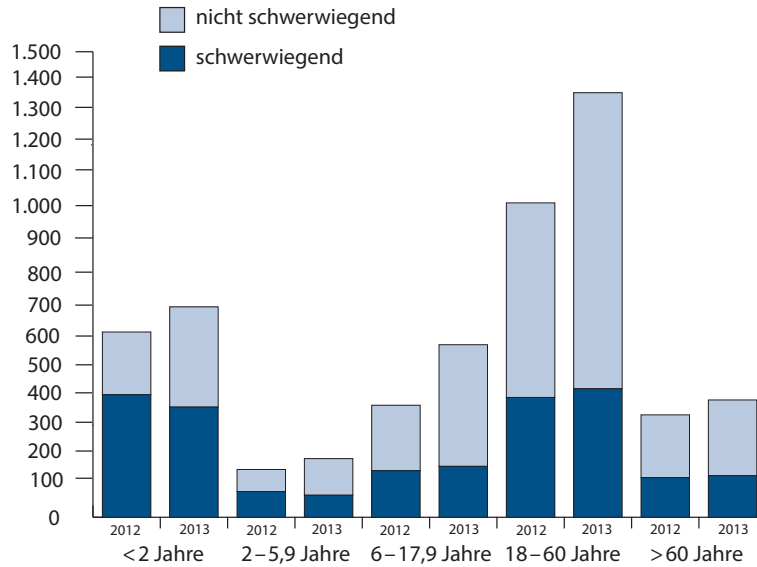
\*\* 128 Fälle ohne Angaben zum Alter

## AUSWERTUNG

Im Jahr 2013 erhielt das PEI insgesamt 3.299 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen. Dabei ist zu beachten, dass bei 778 Meldungen das Impfdatum vor dem 01.01.2013 lag. Bei 587 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 01.01.2013 und bei 553 Meldungen wurden das Impfdatum und das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation nicht berichtet. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥ 2 < 6 Jahre	Kinder ≥ 6 < 18 Jahre
Fälle (gesamt)**	3.299	1.368	380	678	189	556
schwerwiegende Fälle	1.160 (35,2%)	414 (30,2%)	134 (35,3%)	355 (52,3%)	71 (37,6%)	164 (29,5%)
weiblich	59,2%	66,0%	61,3%	43,1%	43,4%	66,5%
männlich	36,9%	31,8%	37,9%	53,7%	55,6%	24,8%
Geschlecht unbekannt	4,0%	2,2%	0,8%	3,2%	1,1%	8,7%
Todesfälle	15 (0,5%)	0	8 (2,1%)	7 (1,0%)	0	0
bleibender Schaden	43 (1,3%)	22 (1,6%)	4 (1,1%)	8 (1,2%)	4 (2,1%)	5 (0,9%)
Allgemeinzustand verbessert*	178 (5,4%)	104 (7,6%)	28 (7,4%)	20 (2,9%)	7 (3,7%)	17 (3,0%)
wiederhergestellt	1.512 (45,8%)	554 (40,5%)	139 (36,3%)	391 (57,6%)	110 (58,2%)	291 (52,4%)
nicht wiederhergestellt*	704 (21,3%)	336 (24,6%)	123 (32,4%)	108 (15,9%)	23 (12,2%)	98 (17,6%)
unbekannt	847 (25,7%)	352 (25,7%)	78 (20,5%)	144 (21,2%)	45 (23,8%)	145 (26,1%)

**Abbildung 2:**  
Vergleich der Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle in den verschiedenen Altersgruppen in den Jahren 2012 und 2013



30 Meldungen bezogen sich auf den pandemischen AS03-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff, davon waren 14 Meldungen nicht schwerwiegend und 16 schwerwiegend. Eine schwerwiegende Meldung bezog sich auf den nicht adjuvantierten, monovalenten H1N1v-Impfstoff und in einer nicht schwerwiegenden Meldung wurde der Ganzvirus-H1N1v-Impfstoff angegeben.



Der Anteil der nicht schwerwiegenden Verdachtsmeldungen ist im Jahr 2013 in allen Altersgruppen im Vergleich zum Vorjahr weiter angestiegen, während die Zahl der schwerwiegenden Meldungen annähernd gleich geblieben ist. Am eindrucklichsten zeigt sich dieser Unterschied für die Altersgruppen der Jugendlichen und der Erwachsenen (bis 60 Jahre) (Abbildung 2).

**Abbildung 3:**  
Zahl der im Jahr 2013 erfolgten Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen durch Gesundheitsbehörden (n=346)

### MELDUNGEN DURCH GESUNDHEITSÄMTER NACH INFektionSSCHUTZGESETZ UND ANDERE MELDEQUELLEN

346 der 3.299 Meldungen (10,5 %) wurden über die Gesundheitsämter nach IfSG mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt 641 Meldungen (19,4 %) wurden durch Angehörige der Gesundheitsberufe direkt an das PEI gemeldet und 96 (2,9 %) Meldungen erfolgten durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Patienten und Angehörige übermittelten dem PEI insgesamt 85 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (2,6 %). Die Mehrzahl der Meldungen erhielt das PEI wie auch in den Jahren zuvor durch die Zulassungsinhaber.

### MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHE VERLÄUFE VON VERDACHTSFÄLLEN EINER NEBENWIRKUNG/IMPFKOMPLIKATION

Das PEI erhielt 15 (0,5 %) Meldungen mit einem tödlichen Ausgang. Es handelt sich um sieben Kinder im Alter von zwei bis 22 Monaten und acht Erwachsene im Alter von 70 bis 84 Jahren. In einem der 15 Fälle wurde das PEI von einem Anwalt über den Tod eines fünf Jahre alten Kindes informiert, das im Alter von elf Wochen eine Sechsfach- (DTaP-IPV-HBV/Hib) und eine Pneumokokkenimpfung erhalten hatte. Wegen fehlender medizinischer Informationen ist die Meldung nicht zu beurteilen. In keinem der weiteren 14 Meldungen wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis gesehen.

- Vier Säuglinge im Alter von neun Wochen bis sechs Monaten verstarben im unterschiedlichen zeitlichen Abstand zur Sechsfach-, Pneumokokkenkonjugat- und Rotavirusimpfung (n = 2) an einem plötzlichen Kindstod (SIDS).
- Zwei Kinder im Alter von vier Monaten (zwei Tage nach Impfung) und 22 Monaten (28 Tage nach Impfung) verstarben plötzlich und unerwartet nach Fünffachimpfung (DTaP-IPV/Hib) bzw. Sechsfachimpfung plus Pneumokokkenkonjugatimpfung. Es ist nicht bekannt, ob eine Autopsie durchgeführt wurde.

Bisher gibt es keine wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Kinderimpfstoffen und SIDS oder plötzlichen und unerwarteten Todesfällen bei Säuglingen.

- Sieben ältere Patienten starben wenige Stunden bis zwei Monate nach verschiedensten Grippeimpfstoffen an den Folgen einer anderen Erkrankung, wie z. B. einer Pneumokokkensepsis oder einem Herzinfarkt, und nicht durch die Impfung.
- Eine 74-jährige Patientin starb 24 Tage nach einer Tetanusimpfung an einer durch Staphylokokken ausgelösten toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) und nicht im Zusammenhang mit der Impfung.

### MELDUNGEN MIT BLEIBENDEM SCHADEN NACH IMPFUNG

Insgesamt wurden dem PEI 43 Fälle (17 Kinder und Jugendliche, 26 Erwachsene) über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet.

Drei Fälle eines sterilen Abszesses beziehungsweise eines Abszesses mit Abheilung unter Narbenbildung sind vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang zu den Impfungen (Sechsfachimpfstoff DTaP-IPV-HBV/Hib; n = 2) und gleichzeitiger Pneumokokkenkonjugatimpfung (n = 1).

31 Meldungen wurden vom PEI als nicht vereinbar mit einem kausalen Zusammenhang nach den Kriterien der WHO<sup>1,2</sup> zwischen der jeweiligen Impfung und dem berichteten unerwünschten Ereignis gesehen, da es keine wissenschaftliche Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang gibt, andere bestehende Krankheiten, z. B. eine genetisch bedingte Erbkrankheit, die das unerwünschte Ereignis er-

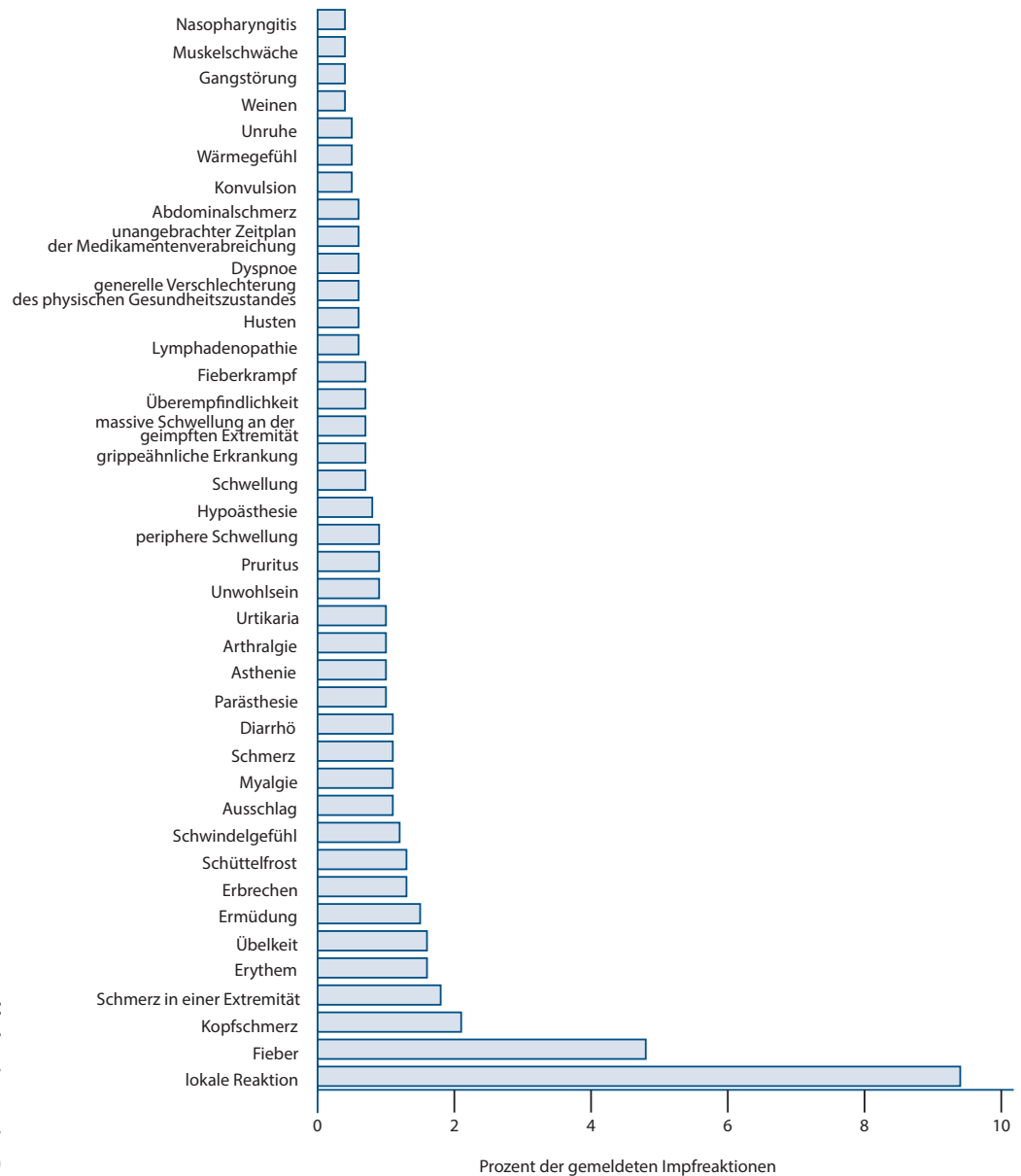
klären, vorlagen und/oder der zeitliche Zusammenhang zwischen der Impfung und dem unerwünschten Ereignis nicht plausibel war. Unerwünschte Ereignisse im zeitlich zufälligen Zusammenhang mit einer Impfung, die mehr als einmal berichtet wurden, werden kurz dargestellt:

- Bei sieben Patienten (drei Jugendlichen und vier Erwachsenen) wurde im zeitlichen Zusammenhang mit unterschiedlichen Impfungen (dreimal HPV-Impfung, einmal jeweils HAV/ HBV- und jeweils einmal Tetanus-, HAV- und FSME-Impfung) eine Multiple Sklerose (MS) diagnostiziert. Bei einem weiteren MS-Patienten konnte abschließend nicht geklärt werden, ob der Patient zuvor eine HAV/ HBV-Impfung erhalten hatte oder nicht. Bei einem erwachsenen Patienten, der eine HAV/ HBV- sowie Grippeimpfung erhalten hatte, wurde sowohl eine transverse Myelitis als auch eine MS diagnostiziert. In der Fallbeschreibung wurden Symptome, die möglicherweise auf die Erkrankung zurückzuführen sind, bereits vor den Impfungen beschrieben. Umfangreiche epidemiologische Studien weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen HBV-, HAV-, Influenza-, Tetanus- und HPV-Impfung und dem Entstehen einer MS hin.<sup>3-5</sup> In einer kontrollierten Studie wurde bei Patienten mit MS kein erhöhtes Risiko für eine Schubauslösung oder Fortschreiten der MS nach FSME-Impfung beobachtet.<sup>6</sup> Das PEI sieht daher keinen ursächlichen, sondern einen zeitlich zufälligen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MS und den o. g. Impfstoffen.
- Dem PEI wurden vier Fälle eines kindlichen Autismus (n=3) bzw. einer autistischen Verhaltensweise (n=1) in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Impfung (einmal Sechsfach- und Pneumokokkenimpfung, einmal Fünffachimpfung, einmal MMR- und einmal MMRV-Impfung) berichtet. Das Immunization Safety Review Committee des US Institute of Medicine hat mehrfach die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen MMR-Impfstoffen sowie thiomersalhaltigen Impfstoffen und der Entwicklung von Autismus geprüft und festgestellt, dass die epidemiologische Evidenz für die Ablehnung eines Zusammenhangs spricht.<sup>7</sup>
- In drei Fällen (zwei Erwachsene, ein Kleinkind) wurde über die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I im zeitlichen Zusammenhang von zwölf Tagen bis zehn Monaten nach unterschiedlichen Impfungen berichtet. In einem Fall hatte ein Erwachsener in den Wochen zuvor eine saisonale Grippe-, Td-, Tollwut-, Gelbfieber-, Thyphus- und Meningokokkenimpfung (ACWY) erhalten. In den beiden anderen Fällen wurden eine saisonale Grippeimpfung und eine pandemische H1N1-Impfung ca. zehn Monate sowie eine Sechsfach- und Pneumokokkenkonjugatimpfung zwölf Tage vor der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I verabreicht. Bisher gibt es in der Literatur keinen Hinweis für eine Assoziation zwischen Impfungen und der Entstehung eines Diabetes mellitus.<sup>8-12</sup>

Bei elf Meldungen wurde der Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und der Impfung als unbestimmt und somit nicht bewertbar beurteilt, weil es keine aussagekräftigen Studien zur möglichen Assoziation gibt (n=3), der Informationsgehalt der Meldung nicht für eine Bewertung ausreichte (n=1), keine abschließende Diagnose vorlag (n=5) oder differenzialdiagnostische Untersuchungen, die die Verdachtsdiagnose sicherten, entweder nicht dokumentiert oder nicht richtungsweisend waren (n=2).

### **DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN**

Im Jahr 2013 wurden dem PEI insgesamt 12.278 unerwünschte Reaktionen gemeldet. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/ Symptome zu einem Fall berichtet wurden. Die am häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 1.570 verschiedene Reaktionen gemeldet. Die Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach dem MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Katalog auf der „Preferred Term“-Ebene.



**Abbildung 4:**  
Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aller im Jahr 2013 gemeldeten Reaktionen (in Prozent)

### SICHERHEIT VON MASERNHALTIGEN IMPFSTOFFEN

Aus gegebenem Anlass hat das PEI für das Jahr 2013 eine separate Auswertung der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Masernimpfstoffen durchgeführt. Das PEI hatte bereits zuvor eine Auswertung aller Meldungen über Verdachtsfälle zu monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varzellenimpfstoffen aus dem Zeitraum vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2012 veröffentlicht<sup>13</sup> und geschlussfolgert, dass sich für die in Deutschland zugelassenen masernhaltigen Impfstoffe eine uneingeschränkt positive Nutzen-Risiko-Bewertung ergibt.

Im Jahr 2013 wurden insgesamt 309 Verdachtsmeldungen im Zusammenhang mit masernhaltigen Impfstoffen an das PEI gemeldet. Unter diesen Meldungen befand sich kein Todesfall (Tabelle 2).

	gesamt	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥60 Jahre	Kinder 0–23 Monate	Kinder ≥2 <6 Jahre	Kinder ≥6 <18 Jahre
Fälle (gesamt)**	309	77	2	166	35	28
schwerwiegende Fälle	146 (47,2 %)	22 (28,6 %)	1 (50 %)	96 (57,8 %)	17 (48,6 %)	10 (35,7 %)
weiblich	53,7 %	77,9 %	1 (50 %)	45,8 %	42,9 %	46,4 %
männlich	42,4 %	18,2 %	1 (50 %)	52,4 %	57,1 %	32,1 %
Geschlecht unbekannt	3,9 %	3,9 %	0	1,8 %	0	21,4 %
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
bleibender Schaden	3 (1 %)	1 (1,3 %)	0	1 (0,6 %)	0	1 (3,6 %)
Allgemeinzustand verbessert*	16 (5,2 %)	7 (9,1 %)	0	8 (4,8 %)	1 (2,8 %)	0
wiederhergestellt	155 (50,2 %)	25 (32,5 %)	2 (100 %)	98 (59 %)	22 (62,9 %)	8 (28,6 %)
nicht wiederhergestellt*	60 (19,4 %)	18 (23,4 %)	0	34 (20,5 %)	2 (5,7 %)	6 (21,4 %)
unbekannt	75 (24,2 %)	26 (33,7 %)	0	25 (15,1 %)	10 (28,6 %)	13 (46,4 %)

**Tabelle 2:**  
**Meldungen über Verdachtsfälle von Impfkomplicationen beziehungsweise Nebenwirkungen an das PEI im Jahr 2013 im Zusammenhang mit der Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen in den einzelnen Altersgruppen und berichteter Ausgang der unerwünschten Ereignisse**

\* Angabe zum Zeitpunkt der Meldung

\*\* 1 Fall ohne Angabe zum Alter

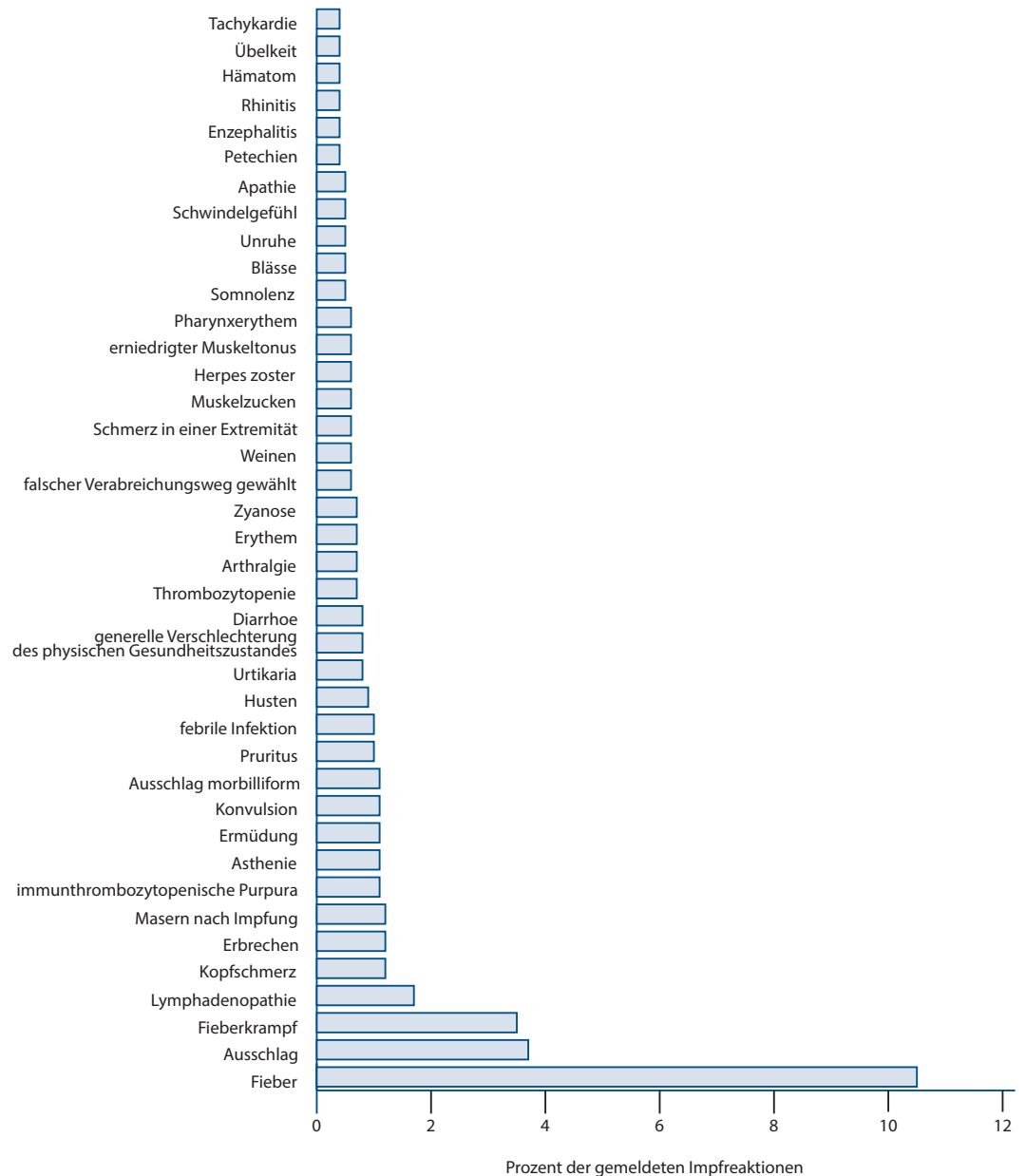
In drei Verdachtsmeldungen (18 Jahre, 17 Monate und ein Kind ohne weitere Altersangabe) wurde über einen bleibenden Schaden im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung berichtet. Zweimal wurde die Diagnose Autismus gestellt (siehe Kapitel über bleibende Schäden, Seite 15). In der dritten Meldung wurde ein Cogan-Syndrom (Oculovestibuloauditorisches Syndrom) neun Tage nach MMR- und Hepatitis-B-Impfung bei einem jungen Mann diagnostiziert. Wegen fehlender medizinischer Angaben war die Meldung abschließend nicht zu bewerten.

Die 40 häufigsten gemeldeten Reaktionen nach masernhaltigen Impfstoffen sind in der Abbildung 5 dargestellt. Die Spontanmeldungen aus dem Jahr 2013 stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil masernhaltiger Impfstoffe. Neue Risikosignale wurden für diese Impfstoffe im Jahr 2013 nicht detektiert.

### **BEKANNTES NEBENWIRKUNGSPROFIL VON MASERNIMPFSTOFFEN UND UNBEWIESENE HYPOTHESEN**

Wie bei anderen Impfstoffen kann es innerhalb von ein bis drei Tagen nach Impfung, selten länger anhaltend, an der Impfstelle zu Schmerzen, Rötung und Schwellung kommen. Diese Reaktionen treten im niedrigen Prozentbereich auf. Gelegentlich treten Lokalreaktionen verbunden mit einer Schwellung der zugehörigen Lymphknoten sowie häufigen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Unwohlsein oder Magen-Darm-Beschwerden auf. Da es sich bei dem Masernimpfstoff um ein abgeschwächtes (attenuiertes) Virus handelt, kann es im Zeitraum von 5 bis 14 Tagen nach der Impfung bei wenigen Prozent der Impfungen zu einer sogenannten „Impfkrankheit“ kommen. Dies äußert sich als





**Abbildung 5:**  
 Anteile einzelner gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen gegen Masern aus dem Jahr 2013 an der Gesamtzahl aller gemeldeten Reaktionen (in Prozent)

Fieber verbunden mit einem leichten masernähnlichen Ausschlag. In der Regel sind diese Reaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab.

Im Zusammenhang mit einer Fieberreaktion können Säuglinge und Kleinkinder gelegentlich auch Fieberkrämpfe entwickeln, die in der Regel folgenlos sind und nicht zu dauerhaften Schädigungen führen. Die Fieberkrampfrate nach Masernimpfung ist jedoch niedriger als nach der Masernwildvirusinfektion.

Anaphylaktische Reaktionen wurden in Einzelfällen berichtet, sind jedoch eine Rarität. Eine Allergie gegen Hühneriweiß ist keine Gegenanzeige gegen die Impfung, da heutige auf Hühnerfibroblasten hergestellte Impfstoffe keinerlei Ovalbumin bzw. nur noch eine kaum mehr nachweisbare und damit nicht signifikante Menge Ovalbumin enthalten.

## REFERENZEN

1. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/EMP/QSS; online: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/aevi\\_manual.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf)

2. B. Keller-Stanislawski: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2014; 1:31-35

3. Farez MF et al.: Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2011;258(7):1197-1206

4. Scheller NM et al.: HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015 Jan 6;313(1):54-61

5. DeStefano F et al.: Vaccinations and risk of central Nervous System Demyelinating Diseases in Adults. Arch Neurol. 2003;60(4):504-509

6. Baumhacker U et al.: A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. Vaccine. 2003;21(1):556-61

7. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Institute of medicine (US) Immunization Safety Review Committee. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004

8. DeStefano F et al.: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. Pediatrics. 2001;108(6):E112

9. Duderstadt SK et al.: Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. Vaccine. 2012;30(4):813-819

10. Hviid A et al.: Childhood vaccination and type 1 diabetes. N Engl J Med. 2004;350(14):1398-1404

11. Black SB et al.: Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of HbOC efficacy trial cohort. Pediatr Infect Dis J. 2002;21(6):568-569

12. Kavonen M et al.: Association between type 1 diabetes and haemophilus influenzae type b vaccination:

Epidemiologische Studien haben eine Assoziation zwischen einer vorübergehenden, leichten bis milden Thrombozytopenie und der Masernimpfung festgestellt. Die Häufigkeit variiert je nach Studie zwischen einem Fall auf 25.000 bis 50.000 Impfungen, wobei offenbar auch das Masernwildvirus eine Thrombozytopenie auslösen kann.

Bei Personen mit zellulären Immundefekten wurden Fälle von schweren Komplikationen nach Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen berichtet. Bitnun et al.<sup>14</sup> beschrieben einen Fall einer Einschlusskörperchen-Enzephalitis bei einem 21 Monate alten Jungen, der 8,5 Monate vor Ausbruch der Erkrankung gegen Masern geimpft worden war.

Enzephalitis ist eine bekannte Komplikation nach Masernwildvirusinfektion (ein Fall bei 1.000 bis 2.000 Infektionen). Es ist fraglich, ob die Masernimpfung eine Enzephalitis/Enzephalopathie auslösen kann. Studien aus Finnland und den USA haben kein erhöhtes Risiko für eine Enzephalitis nach Masern- oder MMR-Impfung ergeben.<sup>15, 16</sup> Wenn überhaupt, wäre das Risiko einer Enzephalitis nach Masernimpfung mindestens 1.000-fach geringer als nach einer Wildvirusinfektion.<sup>17</sup>

In einer von der Cochrane Collaboration 2012 veröffentlichten Metaanalyse zur Sicherheit von kombinierten MMR-Impfstoffen bei Kindern wurde in den analysierten Studien keine Assoziation zwischen MMR-Impfung und Erkrankungen wie Autismus, Asthma, Leukämie, Diabetes mellitus Typ I, Gangstörungen als Zeichen einer zerebellären Ataxie, Heuschnupfen, Morbus Crohn, demyelinisierenden Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom sowie bakteriellen und viralen Infektionen gefunden.<sup>18</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2013 wurden 3.299 Verdachtsfälle einer Impfkomplication und damit deutlich mehr als im Vorjahr (n = 2.580) gemeldet, was insbesondere auf einen Anstieg nicht schwerwiegender Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Das PEI hat ab Inkrafttreten der 16. AMG-Novelle vom Zulassungsinhaber gefordert, zusätzlich zu schwerwiegenden Meldungen, die spätestens innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden müssen, nun auch alle nicht schwerwiegenden Meldungen aus Deutschland als Einzelfallberichte innerhalb von 90 Tagen anzuzeigen, was den Anstieg erklären könnte. Die absolute Anzahl der schwerwiegenden Verdachtsfälle hat sich 2013 im Vergleich zum Vorjahr dagegen nicht verändert (1.170 Einzelfälle im Jahr 2012 und 1.160 im Jahr 2013).

10,5 Prozent aller Meldungen erhielt das PEI direkt von Gesundheitsämtern. Die Ursache für die geringe Zahl der Meldungen nach dem IfSG ist nicht bekannt.

Eine separate Auswertung der Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Masernimpfstoffen für das Jahr 2013 hat keine Hinweise auf neue Risikosignale ergeben.

Spontanberichte sind unerlässlich, um frühzeitig neue Risikosignale erkennen zu können.

birth cohort study. BMJ. 1999; 318(7192):1169-7211

13. Mentzer D: Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen. Bundesgesundheitsbl. 2013;56:1253-1259

14. Bitnun et al.: Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine

strain of measles virus. Clin Infect Dis. 1999;29(4):855-861

15. Mäkelä A et al.: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 2002;110:957-963

16. Ray P et al.: Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective

case-control study. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:768-773

17. Strebel PM et al.: Measles vaccine. In: Vaccines, Ed. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. 5<sup>th</sup> Edition. Elsevier Saunders, 2008

18. Demicheli V et al.: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database Syst Rev 2. 2012